

## Sirolimus

**E. Cárdenas, L. Jordano, D. Ruba, J. Honorato**

*Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina  
Universidad de Navarra*

Correspondencia:

Dr. E. Cárdenas

Servicio de Farmacología Clínica

Clínica Universitaria

Facultad de Medicina

Universidad de Navarra

### Introducción

El objetivo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos es bloquear la respuesta inmune del paciente frente al injerto, evitando así el rechazo. Además debe lograrse que el umbral terapéutico sea el justo con el fin de evitar las infec-

obstante, y de manera frecuente pueden aparecer complicaciones asociadas como nefrotoxicidad, enfermedades

plante entre otras<sup>1</sup>.

Sirolimus (Rapamicina), es un agente inmunosupresor nuevo y eficaz, aislado del *Streptomyces hygroscopicus*, una bacteria actinomiceta que inicialmente se estudió como antifúngico, y en la que posteriormente se descubrió actividad antitumoral e inmunosupresora en modelos animales<sup>2</sup>. Es un producto natural obtenido por fermentación de esta bacteria y se descubrió en la Isla de Pascua (Rapa Nui, de ahí su nombre). Posee un mecanismo de acción un tanto distinto al de los inmunosupresores clásicos, como ciclosporina o tacrolimus, al no inhibir la calcineurina y producir una menor cantidad de efectos secundarios.

En 1999 la FDA aprobó su uso en la profilaxis del rechazo agudo post-trasplante renal basándose en una serie de ensayos clínicos dosis-dependiente.

### Estructura química

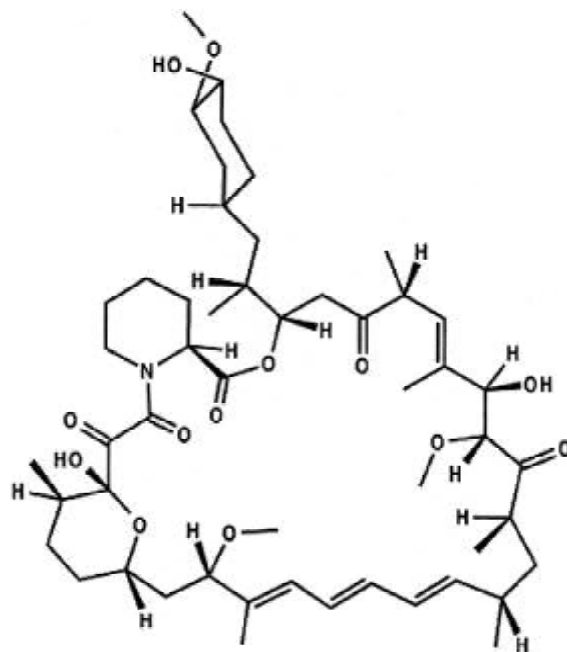
Sirolimus es una lactona macrocíclica, insoluble en agua y altamente lipofílica con un anillo macrolídico de 31 miembros. Su fórmula química es  $C_{51}H_{79}NO_{13}$  y su peso molecular 914,2.

En la Figura 1 se representa su estructura molecular.

### Mecanismo de acción

Sirolimus modula la respuesta inmune inhibiendo la actividad de una proteína con acción esencial en la coordinación de

**Figura 1.** Estructura molecular de Sirolimus



los procesos requeridos para que la célula pase de la fase G1 a la S del ciclo celular. Esta proteína no se encuentra influenciada por la acción de la ciclosporina u otro agente inmunosupresor, por este motivo el mecanismo de acción de sirolimus es único<sup>3</sup>.

Bloquea la proliferación celular, sin inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina. Interfiere la transducción de la señal provocada por la unión de la interleucina 2 (IL-2) a su receptor, deteniendo el ciclo de los linfocitos T en la transición de G1 a S e impidiendo por tanto su proliferación<sup>4</sup>.

Sirolimus se une a un receptor intracelular citosólico (inmunofilina), la proteína de unión al FK (FKBP), formando un complejo que inhibe la vía independiente del calcio mediante dos mecanismos: uno de acción directa y otro mediante la inhibición de dos enzimas diana específicas de rapamicina (TOR1 y TOR2). También inhibe la fosforilación de las quinasas p70 y p34 (inducidas por la IL-2), que son cruciales para la regulación del ciclo celular. Además sirolimus facilita la apoptosis de las células tumorales<sup>5-7</sup>.

El efecto inmunosupresor de sirolimus es sinérgico al de ciclosporina, tanto *in vivo* como *in vitro*, y el perfil de efectos adversos difiere del resto de agentes inmunosupresores. Por este motivo, sirolimus y ciclosporina pueden combinarse en un mismo régimen terapéutico<sup>8</sup>.

## Farmacocinética

### Absorción

Tras su administración oral sirolimus se absorbe de manera rápida. La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza a la hora de la administración de una dosis única y a las 2 horas ( $t_{max}$ ) en pacientes trasplantados renales que han recibido dosis múltiples<sup>9,10</sup>. La administración conjunta con alimentos grasos retrasa la velocidad de absorción; de esta forma la ( $C_{max}$ ) disminuye en un 34%, la  $t_{max}$  se incrementa 3,5 veces, y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas vs. tiempo (ABC) también se incrementa en un 35% al compararlo con los valores obtenidos en ayunas<sup>11</sup>.

Por este motivo y para disminuir la variabilidad, se recomienda administrar sirolimus de manera regular, bien sea con o sin alimentos<sup>11</sup>. Puede administrarse con agua o zumos de fruta, a excepción de zumo de pomelo, ya que este puede alterar el metabolismo intestinal mediado por la isoenzima del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4)<sup>9-11</sup>.

La biodisponibilidad de sirolimus es aproximadamente del 14%. La baja magnitud de este valor es debida a un importante metabolismo por parte de la isoenzima CYP 3A4, tanto intestinal como hepática (efecto de primer paso) y por su eliminación contra gradiente por la glicoproteína P intestinal<sup>12,13</sup>.

### Distribución

Sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos formes de la sangre, la fracción libre en plasma es de alrededor de 8%. En el ser humano se une principalmente con la albúmina sérica (97%), la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida y lipoproteínas. Después de dosis múltiples en pacientes trasplantados renales, el volumen de distribución estimado (Vd) es de aproximadamente 1,7 l/kg<sup>9,10</sup>.

### Metabolismo

Sirolimus sufre un extenso metabolismo oxidativo a nivel hepático, mediante reacciones de desmetilación e hidroxilación. Origina un gran número de metabolitos, y en apariencia estos conservan parcialmente la actividad de la molécula original<sup>14</sup>.

### Excreción

Su excreción es mayoritariamente fecal (91,1%), siendo la eliminación por vías urinarias baja (2,2%). Tal como se ha

podido comprobar tras la administración de una dosis única de sirolimus marcado radioactivamente a voluntarios sanos<sup>15</sup>.

Después de la administración de dosis múltiples a pacientes trasplantados renales, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de 62 horas y el aclaramiento total (Cl/F) 210 ml/h/kg<sup>10</sup>.

## Situaciones especiales

### Insuficiencia hepática

Sirolimus se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clase A y B de la clasificación de Child-Pugh. Tras la administración de una sola dosis de 15mg vía oral ni la  $C_{max}$  ni la  $t_{max}$  se modificaron, pero el ABC se incrementó 61% y el aclaramiento disminuyó 33%. No hubo diferencias respecto al volumen de distribución en estado de equilibrio entre voluntarios sanos y pacientes con insuficiencia hepática. Por este motivo, la dosis de sirolimus en estos pacientes debe reducirse un tercio de la posología habitual realizándose una monitorización periódica de las concentraciones sanguíneas del fármaco<sup>16</sup>.

### Insuficiencia renal

No se conoce el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del sirolimus, pero dado que su excreción es mayoritariamente fecal, no parece que se modifique en este grupo de pacientes<sup>16</sup>.

En un estudio de tolerancia en pacientes pediátricos en diálisis, tras la administración de sirolimus a dosis crecientes por vía oral, se observó un aumento estadísticamente significativo del aclaramiento total (Cl/F) en el grupo de pacientes de 5-11 años. Debido a que los niños más pequeños pueden requerir dosis mayores, la posología debe instaurarse en base a la superficie corporal total. Es también necesario realizar una monitorización periódica de las concentraciones de sirolimus<sup>16</sup>.

### Otros

Los estudios clínicos realizados con sirolimus, no incluyeron un número suficiente de pacientes que permitan obtener conclusiones respecto a la influencia de la edad en su farmacocinética<sup>16</sup>.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos de individuos de raza negra y caucásica<sup>16</sup>.

Los varones tienen un aclaramiento total 12% menor que el de las mujeres, pero una  $t_{1/2}$  significativamente más alta. No obstante, estas diferencias no requieren un ajuste especial de dosis<sup>16</sup>.

## Eficacia clínica

Tras la realización de diferentes estudios, no se ha observado una clara diferencia de la dosis de 5mg frente a la de 2mg; incluso ciertos resultados sugieren un mejor perfil de seguridad a dosis bajas<sup>17</sup>. La información disponible señala que existe una correlación entre los niveles en sangre total y la eficacia de sirolimus. Sobre la base de un modelo de regresión logística, concentraciones medias superiores a 3,5 ng/ml (rango terapéutico de 3-18 ng/ml) se asocian a un riesgo menor de rechazo dentro de los primeros 75 días postrasplante, tal y como ha sido documentado mediante la realización de biopsias renales<sup>17</sup>.

Sirolimus se ha evaluado en administración conjunta con ciclosporina y corticoesteroides en pacientes estables trasplantados renales. El Rapamune Global Study fue un ensayo multicéntrico, abierto, paralelo y aleatorizado realizado en Australia, Canadá, Europa y Estados Unidos en el que los pacientes recibieron sirolimus a dosis de 5 mg/día o placebo además de ciclosporina y prednisona. Sirolimus fue superior a placebo en la reducción de la incidencia de rechazo durante los primeros 6 meses después del trasplante, así como en relación al rechazo agudo<sup>18</sup>, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas al compararlo con ciclosporina a los doce meses<sup>19</sup>. Los pacientes tratados con sirolimus presentaban una función del injerto renal significativamente superior a lo largo del tiempo que los tratados con ciclosporina<sup>18,19</sup>.

Por último en un ensayo de fase II denominado Régimen de Mantenimiento con Sirolimus (RMR), cuyo objetivo era evaluar la posibilidad de retirar ciclosporina del tratamiento inmunosupresor, se estudiaron 246 sujetos trasplantados renales durante doce meses que se dividieron en dos grupos de tratamiento. Al primero, se le administró una dosis fija de 2 mg/día de sirolimus (tras dosis de carga de 6mg), ciclosporina y corticoesteroides; el segundo grupo recibió dosis decrecientes de sirolimus (hasta nivel valle-pico de 10-20 ng/ml), ciclosporina y corticoesteroides. La dosis de ciclosporina fue progresivamente disminuyéndose hasta su retirada al tercer mes. No se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con sirolimus, ciclosporina y corticoesteroides frente al que recibió sirolimus y corticoesteroides en la supervivencia del injerto a los doce meses. La función renal mejoró significativamente con la retirada de ciclosporina<sup>19</sup>.

Resultados similares se hallaron al comparar el tratamiento entre sirolimus y azatioprina en trasplantados renales o en un estudio en trasplante simultáneo de páncreas y riñón<sup>20,21</sup>.

## Efectos adversos

Se ha descrito un aumento de incidencia de infecciones, linfoma y otros tipos de tumores (sobre todo cutáneos) secundarios al tratamiento crónico con sirolimus<sup>16</sup>. También se han comunicado casos de neumonitis intersticial que se resolvieron tras la suspensión del fármaco<sup>22</sup>.

En los tratamientos en asociación con ciclosporina existe una mayor incidencia de síndrome hemolítico urémico<sup>23</sup>. Otro efecto adverso también descrito es la necrosis avascular de la cabeza del fémur<sup>24</sup>.

Entre las reacciones adversas más frecuentemente descritas se encuentran dolor abdominal, diarrea, anemia, trombocitopenia, hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hipertriglicerinemias (que a veces requiere tratamiento farmacológico para su control), hipopotasemia, artralgias, cefalea, faringitis y rinitis. Menos frecuentes son insomnio, tremor, taquicardia, estomatitis, exantema, acné y pielonefritis<sup>16</sup>.

## Interacciones medicamentosas

Sirolimus es metabolizado ampliamente por la isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450 tanto en la pared intestinal como en el hígado y es también sustrato de la glicoproteína P intestinal.

Por este motivo la absorción y eliminación de sirolimus pueden verse alteradas.

Ciclosporina incrementa la  $C_{max}$  y el ABC de sirolimus. Probablemente el origen de esta interacción se encuentra en por la combinación de la inhibición competitiva del CYP 3A4 y de la glicoproteína P en el intestino delgado<sup>25-27</sup>.

Los inhibidores de CYP 3A4 como los bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem), antifúngicos (ketoconazol), macrólidos (claritromicina), agentes procinéticos (cisaprida), e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir) entre otros, incrementan la  $C_{max}$  y el ABC de sirolimus<sup>25-27</sup>.

Por el contrario, los inductores de CYP 3A4 como rifampicina y anticonvulsivantes (carbamazepina) disminuyen la  $C_{max}$  y el ABC de sirolimus<sup>25-27</sup>.

No se han demostrado interacciones significativas o importantes con aciclovir, digoxina, gliburida, prednisolona, cotrimoxazol o anticonceptivos orales<sup>25-27</sup>.

## Contraindicaciones y precauciones

Sirolimus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes: propilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos, etanol, ácidos grasos de soja y palmitato de ascorbilo<sup>16</sup>.

El uso de sirolimus se ha asociado frecuentemente a un incremento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos que pueden requerir tratamiento farmacológico<sup>16,28</sup>.

Debido a la susceptibilidad de infecciones oportunistas, debe administrarse profilaxis antimicrobiana frente citomegalovirus y *Pneumocystis carinii* durante los primeros 3 y 12 meses (respectivamente) siguientes al trasplante<sup>16,29</sup>.

La administración de sirolimus a pacientes trasplantados hepáticos se ha asociado con trombosis hepática en el periodo inmediatamente posterior<sup>16,30</sup>.

## Indicaciones y posología

Sirolimus está indicado en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes de bajo o moderado riesgo inmunológico. Inicialmente fue utilizado en la profilaxis del rechazo renal, pero su uso se ha extendido al trasplante de otros órganos como páncreas, hígado y corazón.

La dosis de carga en adultos es 6 mg y está calculada en base a su semivida de eliminación prolongada (62 horas). En ausencia de esta, se requiere dos semanas para llegar al estado de equilibrio. La dosis de mantenimiento es de 2 mg<sup>16</sup>.

En niños a partir de 13 años, la dosis de mantenimiento es de 1 mg/m<sup>2</sup>/día, sin exceder un máximo de 2 mg/día. La dosis de carga es 6 mg/día<sup>16</sup>.

## Presentación

Se presenta con el nombre comercial de Rapamune® (Laboratorios Wyeth-Lederle), en frascos de 60ml de solución oral en la concentración de 1mg/ml a un precio de 271, 29 euros. La presentación de 30 sobres de 2mg/2ml de solución oral vale 271,29 euros y la de 30 sobres de 1mg/ml de solución oral 157,41 euros.

## Bibliografía

1. Rossi SJ, Schroeder TJ, Hariharan S, *et al.* Prevention and management of the adverse effects associated with immunosuppressive therapy. *Drug Saf* 1993;9:104-31.
2. Morris RE. Rapamycins: Antifungal, antitumor, antiproliferative and immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 1992;6:39-87.
3. Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol* 1996;14:483-510.
4. Kahan BD. Sirolimus: A new agent for clinical renal transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:48-50.
5. Liu J, Albers MW, Wandless TJ, *et al.* Inhibition of T cell signaling by immunophylin-ligand complexes correlates with loss of calcineurin phosphatase activity. *Biochemistry* 1992;31:3896-901.
6. Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, *et al.* Isolation of protein target of FKBP12-rapamycin complexes in mammalian cells. *J Biol Chem* 1994;270:815-22.
7. Terada N, Lucas JJ, Szepesi A, *et al.* Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cell cycle. *J Cell Physiol* 1993;154:5-15.
8. Sehgal SN. Therapeutic index and pharmacokinetic/pharmacodynamic study in orthotopic renal transplanted pigs after PO administration of rapamycin. Wyeth-Ayerst GTR-25118, 1994.
9. MacDonald A, Scarola J, Burke JT, *et al.* Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther* 2000; 22 (Suppl. B): B101-B121.
10. Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997;37:405-15.
11. Zimmerman JJ, Ferron GM, Heng-Keang L, *et al.* The effect of high fat meal on the oral bioavailability of the immunosuppressant sirolimus (Rapamycin). *J Clin Pharmacol* 1999;39:1155-61.
12. Lampen A, Zhang Y, Hackbarth I, *et al.* Metabolism and transport of the macrolide immunosuppressant sirolimus in the small intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:1104-12.
13. Sattler M, Guengerich FP, Yun C-H, *et al.* Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK 506 and rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20:753-61.
14. Leung LY, Lim H-K, Hicks D, *et al.* Sirolimus (rapamycin): Metabolite characterization in rat and human liver microsomal incubations and trough whole blood of renal transplant patients treated with sirolimus, cyclosporine and prednisone. *ISSX Proc* 1996;10:366.
15. Leung LY, Zimmerman J, Lim HK. Rapamycin (sirolimus): Biotransformation in healthy male subjects after a single oral dose of the <sup>14</sup>C-radiolabeled drug (nominal 40 mg). Wyeth-Ayerst GTR-29528, 1997.
16. Rapamune Prescribing Information. Wyeth-Ayerst Pharmaceutical, 2000.
17. MacDonald A. A randomized trial of sirolimus, cyclosporine and prednisone vs cyclosporine and prednisone alone in recipients of mismatched first kidney grafts: Results at one year. *Transplantation* 1999; 67 (Suppl 9): S546. Abstract 15.
18. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, *et al.* Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: A phase II trial. *Transplantation* 1999;68:1526-32.
19. Vázquez E. Sirolimus: a new agent for prevention of renal allograft rejection. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(5):437-48.
20. Kahan BD, *et al.* Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet* 2000;356:194-202.
21. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, *et al.* A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:169-77.
22. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan E, *et al.* Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2000;343:1815-6.
23. Langer RM, Van Buren CT, Katz SM, *et al.* De novo hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation in patients treated with cyclosporine and sirolimus combination. *Transplantation Proceedings* 2001;33:3236-7.
24. Bhanari S, Eris J. Premature osteonecrosis and sirolimus treatment in renal transplantation. *BMJ* 2001;323:665.
25. Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, *et al.* Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 1998;66: 1040-6.
26. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: A phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996;49:209-16.
27. Groth CG, Backman L, Morales JM, *et al.* Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 1999;67:1036-42.
28. Andany MA, Kasiske BL. Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J Nephrol* 2001;14(Suppl 4):S81-S88.
29. Domínguez J, Mahalati K, Kiberd B, *et al.* Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 2000;70(8):1244-7.
30. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, *et al.* Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001;7(8):701-8.